Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

Zur Therapie der Hyperlipämischen Atherosklerose

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Helmut Jörg
aus Bamberg

1963

D 29

1964 № 62

Dekan: Prof. Dr. Adolf Windorfer

Referent: Prof. Dr. med. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Juli 1963

8-17sSJ

SONDERDRUCK AUS

ÄRZTLICHE FORSCHUNG

Zeitschrift über die Forschungsergebnisse der gesamten Medizin

Wissenschaftlicher Beirat

W. Berblinger, Muri (Bern) / Kj. Blumberger, Aschaffenburg / H. E. Bock, Tübingen / A. Esser, Düsseldorf / E. K. Frey, München / G. Gaethgens, Aachen / H. Gardemin, Hamburg / H. Gottron, Mainz / P. Günther, Karlsruhe / L. S. Heilmeyer, Freiburg / R. Th. v. Jaschke, Garmisch-Partenkirchen / J. Jochims, Lübeck / A. Jores, Hamburg / H. Kämmerer, München / H. O. Kleine, Ludwigshafen am Rhein / Gerhard Koch, Münster/Westf. / W. Koll, Göttingen / E. Kretschmer, Tübingen / A. E. Lampé, München / H. Lüers, Berlin / H. Meessen, Düsseldorf / F. Meythaler, Nürnberg / M. Ratschow, Darmstadt / W. Riechert, Karlsruhe / W. Rudolph, Luxemburg / H. Schaefer, Heidelberg / H. Schoen, Karlsruhe / H. Schroeder, Aachen / J. Steudel, Bonn / J. Ströder, Würzburg / K. Thomas, Göttingen / W. Tönnis, Köln / K. Voit, Ammerland/Starnberger See / E. Waldschmidt-Leitz, München / A. Weber, Bad Nauheim / K. Wittmaack, Hamburg

Schriftleiter: W. Pfeiffer, München-Gräfelfing

XVII. Jhrg., Heft 9 (S. 491—495) v. 10. Sept. 1963

Harald Schön und Helmut Jörg

Zur Therapie der hyperlipämischen Atherosklerose

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München-Gräfelfing

Die Arteriosklerose ist ein Sammelbegriff für ätiologisch und pathogenetisch verschiedene Arteriopathien. Zu ihr zählen alle zu Verhärtung, zu Elastizitätsverlust und zu Lichtungseinengung führenden Vorgänge des Arterienumbaus (1).

Die für die menschliche Arteriosklerose wichtigste und häufigste Form ist die *Atherosklerose*, die sich durch intimale Atherombildungen auszeichnet (2). In einer Klassifizierung der Arterienerkrankungen nach den Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft zum Studium der Arteriosklerose wird die Atherosklerose neben der Mediasklerose und der Arterionekrose zu den I. degenerativen Arterienerkrankungen gezählt, denen die II. hyperplastischen Arterienkrankheiten, III. entzündlichen Arterienkrankheiten und IV. kombinierten Formen gegenüberstehen (1).

Fast alle klinischen Krankheitsbilder der Arteriosklerose beruhen — häufig in Verbindung mit anderen Arteriopathien — auf atherosklerotischen Veränderungen der Intima (1 bis 3). Die von *Mönckeberg* beschriebene Mediasklerose verursacht keine Lichtungseinengung und demzufolge keine Durchblutungsstörungen (1). Erst kombiniert mit intimalen Atheromen treten die typischen klinischen Symptome zentraler und peripherer Insuffizienzen auf, allerdings immer erst dann, wenn bereits eine erhebliche Gefäßschädigung vorhanden ist, die zum Verschluß des Gefäßlumens führt (1, 4, 5).

Die Atherombildungen erweisen sich klinisch-pathologisch als verfettete, bindegewebige Verdichtungen der Intima in umschriebenen Arterienbezirken (5), „mehlbreiartige Herde", die in der amerikanischen Literatur als „atherosclerotic plaques" beschrieben wurden (6, 7).

Die atheromatösen Ablagerungen bestehen zum größten Teil aus Lipiden und Lipoiden bzw. Lipoproteiden, wobei bis heute nicht sicher bekannt ist, ob diese aus dem Blutstrom oder aus den Gefäßwänden stammen. Da die Blutversorgung der großen Arterien durch Diffusion vom Gefäßlumen her wie auch durch die Vasa vasorum, die von außen her in die Gefäßwand einwachsen, erfolgt, stehen beide Möglichkeiten zur Diskussion (8 bis 12).

Die Folgen des Bestehens derartiger lipidhaltiger Intimapolster beruhen auf der Aufrauhung der physiologisch glatten Gefäßinnenwand. Einerseits wird die Entstehung von Thromben und Ulzera begünstigt, was zur Gefäßeinengung

führt, andererseits werden diese durch den arteriellen Druck in die Gefäßwand gepreßt, woraus zunächst eine Erweichung und Zerstörung der Wandschichten, später die Bildung von Aneurysmen resultieren kann (13).

Die Entstehung der Atherome, wie auch die Ätiologie der Arteriosklerose ganz allgemein, ist bis heute keineswegs geklärt, obwohl zahlreiche Veröffentlichungen in neuerer Zeit sich der Ursachenforschung dieser mit hoher Mortalität belasteten Erkrankung gewidmet haben. Als mögliche ätiologische Faktoren sind bisher bekannt:

Alternsvorgänge und Abnützungserscheinungen (14), Blutdruckerhöhung (14 bis 16), Entzündungen (besonders rheumatischer Art) (1, 16, 17), Nikotinabusus (18 bis 23), inkretorische Faktoren (24 bis 30), Permeabilitätsstörungen (31), Arzneimittelallergien (7) und Stoffwechselstörungen sowie falsche Ernährung (1, 7, 8, 16). Ferner sei auf die Bedeutung von Alter (32 bis 34), Geschlecht (26, 28 bis 30, 35), Konstitution und physischer Aktivität (36, 37), Rasse (38, 39), Vererbung (40, 41), Stress-Situationen endogener und exogener Natur (42 bis 45) u. a. hingewiesen.

Besonders die Erforschung von Fett- und Eiweißstoffwechselstörungen bei Atherosklerotikern wurde in den letzten Jahren auf breiter Basis intensiviert. Dennoch gelang es bisher nicht, die Zusammenhänge völlig klarzustellen oder auch nur zu einer einheitlichen Auffassung zu gelangen.

Seit *Anitschkow* 1913 erstmals auf die Bedeutung des Cholesterins für die Atherogenese hingewiesen hatte (46) und in der Folge durch Cholesterinverfütterungen Gefäßveränderungen im Tierversuch erzeugen konnte (47), fand die Hypercholesterinämie im menschlichen Serum als mögliche Ursache der Atherosklerose besondere Beachtung. Nach *Joliffe* (48) erliegen 2,58mal mehr Männer einem Herzleiden, wenn ein erhöhter Cholesterinspiegel gefunden wurde. Auch *Katz* sieht in einem erhöhten Cholesterinwert den wichtigsten, wenn auch nicht einzigen Faktor für die Atherogenese (7). Nach seinen Untersuchungen sind die Aussichten für 45- bis 62-jährige Männer, mit normalem Serumcholesterinspiegel eine Koronarerkrankung zu entwickeln, innerhalb von 4 Jahren nur 1,7%, bei einem Cholesterinspiegel von über 260 mg% aber 8% und bei zusätzlicher Hypertonie oder Fettleibigkeit 14,3% (49). *Thompson, Abraham, Elias* und *Scott* konnten einen Unterschied zwischen dem Cholesteringehalt des Serums bei Gesunden und Koronarsklerotikern nachweisen (50), und *Schettler* berichtete bei 1116 sicheren Sklerotikern über eine Erhöhung des Cholesterinspiegels über 250 mg% in 50% der Fälle, wies aber gleichzeitig darauf hin, daß Cholesterinstoffwechselstörungen den ersten Anfängen der menschlichen Atherosklerose nicht zugrunde liegen (1). Von wenig erhöhtem Cholesteringehalt, aber einer auffälligen Vermehrung von Neutralfett und Phosphatiden im Serum bei beruflich stark beanspruchten und zur Atherosklerose neigenden Patienten berichtet *Leupold* und fügt hinzu, daß bei einem vergleichbaren Kollektiv von 50 Generatorarbei-

tern diese Veränderungen nicht gefunden wurden (51). Auch andere Untersucher erheben aus Serumveränderungen der Neutralfette und Phospholipoide diagnostische Befunde oder ziehen sie sogar der Cholesterinbestimmung für die Erkennung pathologischer Konstellationen vor.

Während viele Autoren annehmen, aus den quantitativen Veränderungen der Serumlipide, insbesondere des Cholesterins, diagnostische Schlüsse ziehen zu können, achten andere vorwiegend auf qualitative Abweichungen, besonders im Bereich der Serumlipoproteine. So hoffte *Gofman* durch Auftrennung der Serumlipoproteide mit der Ultrazentrifuge in Fraktionen verschiedener Dichte und Flotation voraussagen zu können, welche Patienten sklerose- und koronargefährdet sind (52, 53). Danach ist die gestörte Umwandlung der Lipoproteine (von solchen niedrigerer in die höherer Dichte) ein wichtiger pathogenetischer Faktor der Atherosklerose (54, 55). Mit elektrophoretischen Verfahren, bei denen als Trägermedium nicht Papier verwendet werden soll (56), ließen sich deutliche Verschiebungen im Bereich der β-Lipoproteide bei Atherosklerotikern feststellen (57 bis 60). *Besterman* (61) erhielt beim elektrophoretischen Vergleich von Bluteiweiß des gesunden und des mit nachgewiesenen Schäden an Koronararterien behafteten kranken Menschen in 99% der Krankheitsfälle einen charakteristischen Eiweißkörper, das sogenannte Prä-β-Lipoprotein, das 1955 von *Dangerfield* und *Smith* (62) entdeckt worden war. Dieses liegt in seiner Wanderungsgeschwindigkeit zwischen α- und β-Lipoproteinen und ist bereits in kleinen Serummengen nachzuweisen. Besondere diagnostische Bedeutung kommt dieser neuen Fraktion deshalb zu, weil sie bei keiner der gesunden Personen in höherer Konzentration gefunden wurde.

In diesem Zusammenhang sei auch auf die Fraktionierung nach *Cohn* (63, 64) hingewiesen, die auf der unterschiedlichen Löslichkeit der Lipoproteide beruht, jedoch hinter den elektrophoretischen Verfahren an Bedeutung verliert. Die Chylomikronenzählung im Dunkelfeld ist nach *Moreton* (65) methodisch mit zu vielen Fehlern behaftet, doch hat *Jobst* ein Verfahren mit einer Fehlerbreite unter 10% (bisher 40%) entwickelt (66). Weitere Untersuchungsmethoden sind die Bestimmung des Cholesterinolysevermögens im Serum, deren diagnostischer Wert auch ohne Berücksichtigung der großen Fehlermöglichkeiten zweifelhaft ist, sowie die quantitativen Bestimmungen der Serumlipide bzw. die elektrophoretische Auftrennung der Lipoproteine nach probatorischen Fettmahlzeiten (Fettbelastungen) (1).

Der unzureichende Aussagewert der bisher gebräuchlichen Verfahren — mit Ausnahme der vielversprechenden Versuche von *Besterman,* die jedoch noch in ihrer Entwicklung stehen — führte zu einer zunehmend vorsichtigeren Bewertung. Im allgemeinen erlauben sie lediglich eine Spätschädendiagnostik, deren Wert wegen der wenigen möglichen wirksamen therapeutischen Maßnahmen von vornherein verrin-

gert wird. Daher erscheint uns eine Frühdiagnose der Atherosklerose besonders wichtig, denn nur dann kann eine aussichtsreiche Behandlung eingeleitet werden.

In neuerer Zeit wurde die Fettklärung im Serum („clearing") mit der Ätiologie der Atherosklerose in Zusammenhang gebracht. *Hahn* (67) beschrieb erstmals einen experimentell durch Heparin induzierten Klärvorgang, bei dem das durch größere Fettpartikelchen getrübte Serum geklärt wurde. Erst einige Jahre später erkannten *Anderson* und *Fawcett* (68), daß dem Klärvorgang ein Wirkstoff („anti-chylomicronemic substance") zugrunde liegt, mit dem sich eine Klärung lipämischen Plasmas in vivo und in vitro demonstrieren ließ. In weiteren Arbeiten (69, 70) wurde diese Substanz als Lipase identifiziert, und schließlich gelang es *Korn*, das fortan Lipoproteinlipase genannte Enzym aus Herz- und Fettgewebe anzureichern (71). Da seine Konzentration im normalen Blut nur für eine teilweise Fettklärung ausreicht, vermutet *Korn*, daß die Lipoproteinlipase, falls sie wirklich eine entscheidende Klärfunktion erfüllt, extravaskulär wirksam sein muß, möglicherweise in den Gefäßwänden. Auch die Funktion des Heparins ist noch nicht geklärt, obwohl feststeht, daß es eine hohe Affinität zu Lipoproteinen hat. Eventuell beruht seine Klärwirksamkeit auf der Fähigkeit, einen Komplex von Enzymprotein und Substratprotein zu bilden (komplexe Bindung der Eiweißträger der Lipoproteinlipase und der Lipoproteine) (72). Nach *Schön* (73 bis 75) beruht ebenfalls eine verzögerte Klärung auf einem Mangel an „Fettklärfunktion", der zu einer langsamen und unzureichenden Einschleusung der Blutneutralfette in die fettoxydierenden oder -speichernden Zellen führt. Er hält daher die Anhäufung von Neutralfetten im Serum von Atherosklerotikern für ein sekundäres Phänomen, das sich aus der schleppenden Klärung und der daraus resultierenden Summation einzelner Fettmahlzeiten ergibt. Hingegen vermutet *Eggstein* nach Untersuchungen der Klärung bei essentieller Hyperlipämie im Zusammenhang mit den Befunden von *Hartmann* und *Thoenen* (76), daß die Verzögerung weniger auf einen Mangel an Klärfaktor zurückzuführen ist, als vielmehr auf Permeabilitätsstörungen der Zellmembranen (eventuell gestörte Durchlässigkeit für Fettsäuren; Enzymläsionen) (77).

Zur Untersuchung der Fettklärung eignet sich im Prinzip die erstmals 1949 von *Thannhauser* und *Stanley* angewandte Methode der Fettbelastung mit J^{131}-markiertem Olivenöl (78). Inzwischen wurde dieses Verfahren durch zahlreiche Untersuchungen gleichermaßen der Fettresorption und der Fettklärung wesentlich verbessert und vereinfacht (79—89). Die Bedeutung der Methode liegt ebenso in der Möglichkeit einer exakten Untersuchung der Fettresorption und -klärung wie auch einer erfolgreichen Therapiekontrolle.

Mit Hilfe des Fettklärtests mit J^{131}-markiertem Triolein (89) überprüften wir den Einfluß verschiedener Therapeutika auf den Abtransport des Nahrungsfettes aus dem Blut.

Ergebnisse

An 21 deutlich klärinsuffizienten Patienten unternahmen wir den Versuch, die bestehende Klärstörung durch Gaben von verschiedenen Medikamenten günstig zu beeinflussen. Zur Kontrolle dieser Therapieversuche wurde eine erneute Belastung mit markiertem Triolein durchgeführt. Die von uns auf ihre Klärwirksamkeit getesteten Präparate lassen sich in 2 Gruppen einteilen:

1. Polyensäuren

Es wurden jeweils 2 Versuche mit Lenic und Arachidonsäureäthylester und ein Versuch mit Vitamin-A-Säure ausgeführt.

a) Lenic

Das Präparat enthält pro 1 Gramm-Kapsel 860 mg Glyzeride hochungesättigter Fettsäuren (Arachidonsäure, Linolsäure usf.), 140 mg Glyzeride gesättigter Fettsäuren und 1 mg gemischte Tokopherole. Es wurden 10 Tage lang dreimal 2 Kapseln täglich zu den Mahlzeiten gegeben.

Die Kontrolluntersuchungen unmittelbar nach Beendigung der Kur zeigten in beiden Fällen eine Verbesserung der Fettklärung (Abbildung 1).

b) Arachidonsäureäthylester

Die Dragées, die jeweils 500 mg Arachidonsäureäthylester enthalten, wurden für die Dauer von 5 Tagen in einer Dosierung von dreimal 3 Stück täglich verabreicht.

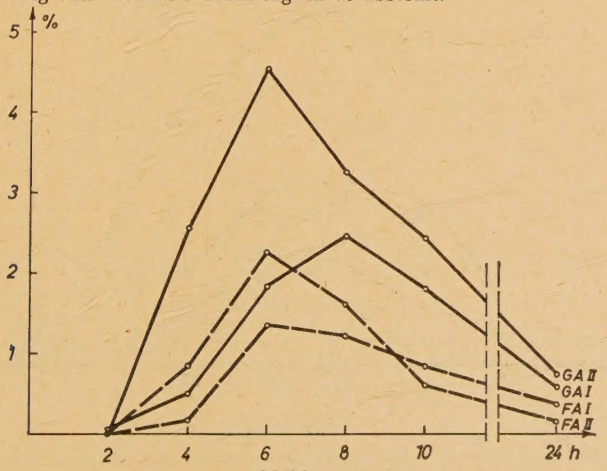

Abbildung 1

Fettklärkurve vor und nach Applikation von Lenic, H. P. *GA I und FA I = Gesamtaktivität und Fettaktivität vorher; GA II und FA II dasselbe nach zehntägiger Medikation. Ordinate J^{131}-Aktivität/1000 ml Plasma in Prozent der verabreichten Dosis, Abszisse Zeit in Stunden.*

Bei der anschließenden Kontrollbelastung registrierten wir bei einem der beiden Patienten eine deutliche Verbesserung der Fettklärung; im zweiten Fall ergab sich keine Veränderung gegenüber der Erstuntersuchung.

c) Vitamin-A-Säure

Die zur Verfügung stehende Menge des Präparates erlaubte nur die Durchführung eines Versuches. Es wurden täglich 10 Dragées (1 Dragée enthält 30 mg Vitamin-A-Säure) 10 Tage lang oral gegeben.

Wie die nachfolgende Wiederholung der Trioleinprobe zeigte, konnte die bei der Erstbelastung ermittelte schwere Klärinsuffizienz durch unsere Therapie nicht beeinflußt werden.

2. Essentielle Phosphatide

Im akuten Versuch prüften wir die Klärwirksamkeit von intravenös verabreichten Phosphatiden. Die Anwendung des von uns erprobten Medikaments Lipostabil pro inj.[1]) erfolgte so, daß zum Zeitpunkt des bei der Erstbelastung ermittelten Resorptionsgipfels jeweils 10 ml des Präparates langsam intravenös injiziert wurden. Zusätzlich wurde zu den üblichen

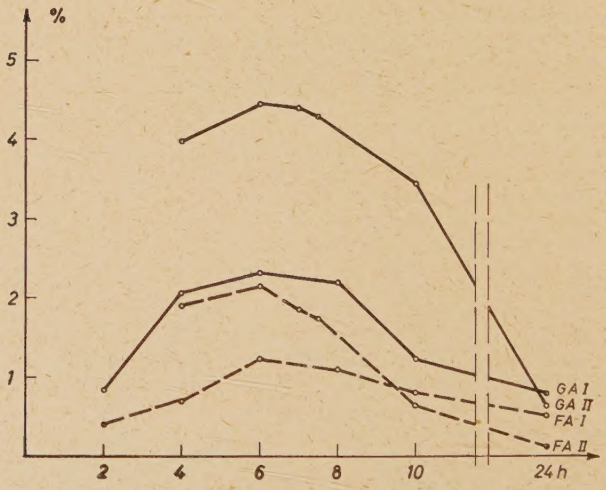

Abbildung 2

Fettklärkurve vor und nach intravenöser Applikation von Lipostabil (10 ml). Methodisches siehe Abbildung 1.

[1]) *Eine Ampulle Lipostabil zu 5 ml enthält: 250 mg essentielle Phospholipide, 0,5 mg Vitamin E, 2 mg Pyridoxin, 1 mg ATP, 1 mg Natriumnikotinat. — Hersteller: Fa. A. Nattermann & Cie., Köln-Braunsfeld.*

2-, 4-, 6-, 8-, 10- und 24-Stunden-Werten noch die Aktivität der ½ und 1 Stunde nach der Injektion entnommenen Seren bestimmt.

Von 16 klärgestörten Patienten, die wir einer Zweitbelastung mit Lipostabil-Injektion unterzogen, zeigten 12 eine Verbesserung ihrer Klärfunktion, bei den übrigen blieben die Klärkurven unverändert. Abbildung 2 zeigt die klärungsbeschleunigende Wirkung des verwendeten Medikaments im akuten Versuch.

Bei einem Fall von essentieller Hyperlipämie, bei dem von vornherein eine Klärstörung zu erwarten war, wurde die Injektion bei der Erstbelastung nach 23 Stunden vorgenommen und unmittelbar danach eine normale Klärung erreicht.

Ein Patient wurde für die Dauer von 10 Tagen mit intravenösen Injektionen von täglich 10 ml Lipostabil behandelt. Abbildung 3 zeigt die Klärkurven der Erstbelastung und der Kontrolluntersuchung, wobei eine deutliche Besserung zu erkennen ist.

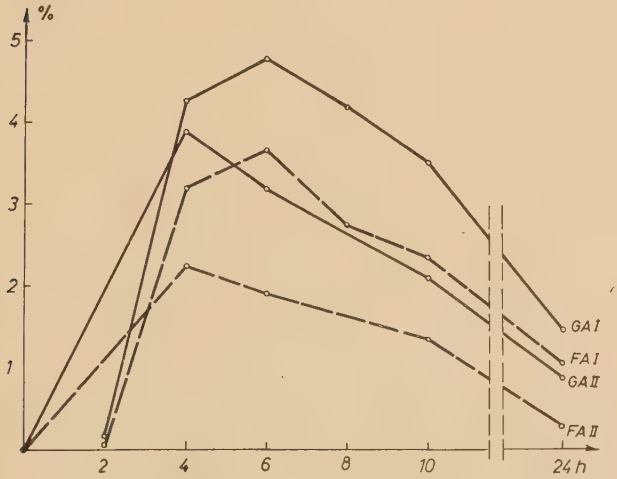

Abbildung 3

Fettklärkurve vor und nach zehntägiger intravenöser Behandlung mit Lipostabil pro inj. Methodische Einzelheiten siehe Abbildung 1.

Diskussion

Die aus früheren Untersuchungen bekannte günstige Wirkung der *Polyensäuren*-Therapie auf den Neutralfettspiegel (90, 91) und auf die Klärfunktion (74, 75) ließ sich auch nach Verabreichung eines Präparates aus Fischöl in einer täglichen Dosierung von 6 Gramm nachweisen. Gegenüber der gleichen Besserung mit etwa 15 Gramm Keimölen mit einem Gehalt von ca. 8 Gramm Linolsäure zeigt sich, daß durch Ver-

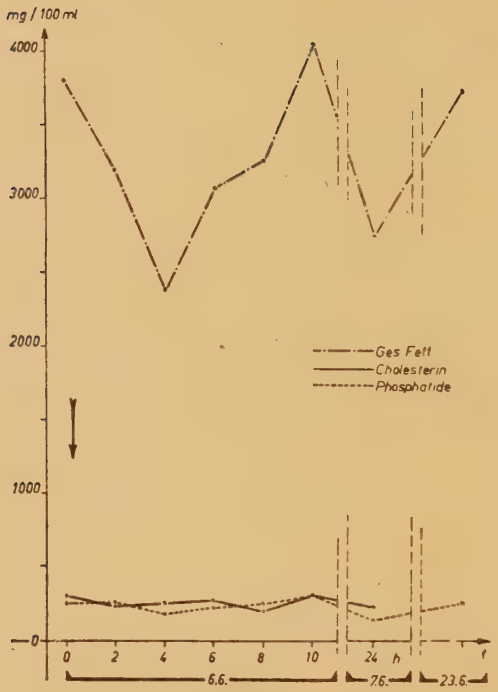

Abbildung 4

Essentielle Hyperlipämie; Veränderung des Blutfettgehaltes (Gesamtfett, Gesamtcholesterin und Phosphatide) nach 10 ml Lipostabil intravenös.

mehrung der Anzahl der Doppelbindungen im Fettsäuremolekül keine besonders hervortretende Potenzierung des Effektes nach zehntägiger Versuchsdauer zu erreichen ist.

Die Tatsache, daß die Verabreichung von 5 Gramm Arachidonsäure während 5 Tagen nur in einem Fall zu einer leichten Besserung der Klärfunktion führte, läßt wegen der kurzfristigen Applikation keine abschließende Deutung zu; immerhin ist gegenüber der Anwendung von Linolsäure keine Wirkungssteigerung zu erkennen.

Am eindruckvollsten und praktisch bedeutsam ist der Einfluß intravenös injizierbarer *Phosphatide mit hochungesättigten Fettsäuren* auf den Abtransport des Blutfettes in der Mehrzahl der von uns untersuchten Fälle. Hiermit wird erneut die Bedeutung bestimmter Phosphatidfraktionen im Klärvorgang zur Diskussion gestellt, ohne daß unsere Ergebnisse Einzelheiten über den zugrunde liegenden Mechanismus auszusagen gestatten.

Bei einem Patienten mit essentieller Hyperlipämie war nach der Injektion von 10 ml Lipostabil ein deutlicher Abfall des Serumgesamtfettes zu erkennen (Abbildung 4).

Umgerechnet auf die Gesamtblutmenge entspricht dieser Abfall einer Verringerung der Gesamtlipide im Serum um ca. 85 Gramm. Zusätzlich muß die mit der Nahrungsaufnahme inzwischen erfolgte neuerliche Fettzufuhr berücksichtigt werden, so daß der positive Einfluß des Präparates im Sinne einer Senkung des Serumneutralfettspiegels noch wesentlich größer gewesen sein dürfte.

Zusammenfassung

Es wurden 21 Patienten, bei denen nach der Anwendung des Fettklärtests mit J^{131}-markiertem Triolein ausgeprägte Klärstörungen ermittelt worden waren, einer Therapie mit verschiedenen Medikamenten unterzogen, von denen ein klärwirksamer Effekt erwartet werden durfte. Die jeweils durch eine Kontrolluntersuchung gewonnenen Ergebnisse zeigten in insgesamt 15 Fällen einen Therapieerfolg. Neben dem bereits früher festgestellten günstigen Einfluß polyensäurenreicher Präparate wurde ein klärungsbeschleunigender Effekt von essentiellen Phosphatiden bei 12 von 16 Patienten beobachtet.

*

Anschrift der Verfasser: Priv.-Doz. Dr. *H. Schön, H. Jörg*, Med. Univ.-Klinik, 8520 Erlangen, Krankenhausstraße 12.

Schrifttum:

1. *Schettler, G.:* Arteriosklerose, Klinik der Gegenwart Bd. II, 275—312 (1956).
2. *Katz, L. N., Stanley, J.:* Experimental Atherosclerosis, Springfield, Ill., Charles C. Thomas (1953).
3. *Page, I. H.:* Atherosclerosis, Circulation 10, 1 (1954).
4. *Hess, H.:* die therapie des monats 2, 47 (1960).
5. *Lang, K.:* Arteriosklerose und Ernährung, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1959.
6. *Page, I. H.:* The Chemistry of Lipids as related to Atherosclerosis, Springfield, Ill., Charles C. Thomas (1958).
7. *Katz, L. N., Stamler, J.,* und *Pick, R.:* Nutrition and Atherosclerosis, Chicago, Ill., Henry Kimpton, London 1959.
8. *Hartcroft, W. S.,* und *Thomas, W. A.:* J. A. M. A., 164, 1899 (1957).
9. *McCandless, E. L.,* und *Zilversmit, D. B.:* Circulation 16, 483 (1957).
10. *Zilversmit, D. B., McCandless, E. L.,* und *Shore, M. L.:* Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 89, 48 (1955).
11. *Shore, M. L., Zilversmit, D. B.,* und *Ackerman, R. F.:* Am. J. Physiol. 181, 527 (1955).
12. *Roberts, J. C.,* jr., und *Moses, C.:* Circulation 14, 485 1956.

13. *Meyer, W.:* Klin. Wschr. 30, 244 (1952).
14. *Bürger, M.:* Altern und Krankheit, VEB G. Thieme, Leipzig 1957.
15. *Dolgoff, S., Schrek, R., Ballard, G. P.,* und *Baker, L. A.:* Angiology 3, 323/II (1952).
16. *Schettler, G.:* Die Pathogenese der Arteriosklerose als Stoffwechselproblem, Erg. d. inn. Med. u. Kdhkde., Bd. 6 (1955).
17. *Virchow, R.:* Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftl. Medizin, Frankfurt (1856).
18. *Hammond, E. C.,* und *Horn, D.:* J. A. M. A., 155, 1316 (1954).
19. *Hammond, E. C.,* und *Horn, D.:* J. A. M. A., 166, 1159 (1958).
20. *Russek, H. I., Zohman, B. L.,* und *Dorset, V. J.:* J. A. M. A., 157, 563 (1955).
21. *Gofman, J. W., Lindgren, F. T., Strisower, B., de Lalla, O., Glazier, F.,* und *Tamplin, A.:* Geriatrics 10, 349 (1955).
22. *Dolgoff, S., Schrek, R., Ballard, G. P.,* und *Baker, L. A.:* Angiology 3, 323/I (1952).
23. *Sigler, L. H.:* New York State Med. J. 55, 3107 (1955).
24. *Barr, D. P.:* Circulation 8, 641 (1953).
25. *Barr, D. P.:* J. Chronic Dis. 1, 63 (1955).
26. *Oliver, M. F.,* und *Boyd, G. S.:* Clin. Sci. 12, 217 (1953).
27. *Oliver, M. F.,* und *Boyd, G. S.:* Lancet 2, 1273 (1956).
28. *Wuest, J., Dry, T. J.,* und *Edwards, J. E.:* Circulation 7, 801 (1953).
29. *Furman, R. H., Howard, R. P., Shetlar, M. R.,* und *Imagawa, R.:* Am. J. Med. 22, 965 (1956).
30. *Furman, R. H., Howard, R. P.,* und *Imagawa, R.:* Circulation 14, 490 (1956).
31. *Doerr:* Dtsch. med. Wschr. 1401 (1960).
32. *Spain, D. M., Bradess, V. A.,* und *Huss, G.:* Ann. Int. Med. 11, 331 (1951).
33. *White, N. K., Edwards, J. E.,* und *Dry, T. J.:* Circulation 1, 331 (1950).
34. *Ofner, F., O'Connel, T.:* Med. J. Australia 46/I, 11, 355 bis 356 (1959).
35. *Cooper, E. E.:* Am. Pract. 7, 436 (1956).
36. *Taylor, H. L., Anderson, J. T.,* und *Keys, A.:* Circulation 16, 516 (1957).
37. *Wolffe, J. B.:* Circulation 16, 516 (1957).
38. *Dreyfuss, F., Toor, M., Agmon, J.,* und *Zlotnick, A.:* Cardiologia 30, 387 (1957).
39. *Brunner, D.,* und *Lobl, K.:* Ann. Int. Med. 49, 732 (1958).
40. *Adlersberg, D., Schaefer, L. E.,* und *Steinberg, A. G.:* Circulation 16, 487 (1957).
41. *Wheeler, E. O.:* Am. I. Mde. 23, 653 (1957).
42. *Mann, G. V.,* und *White, H. S.:* Metabolism 2, 47 (1953).

43. *Hammarsten, J. F., Cathey, C. W., Redmond, R, F.,* und *Wolf, S. G.,* jr.: Circulation 16, 890 (1957).
44. *Zarafonetis, C. J. D., Seifter, J., Baeder, D.,* und *Kalas, J. P.:* Am. J. Med. Sci. 4, 418 (1959).
45. *Kershbaum, A., Basset, D. R., Bellet, S.:* Am. J. Med. Sci. 3, 341 (1959).
46. *Anitschkow, N.:* Beitr. path. Anat. 56, 379 (1913).
47. *Anitschkow, N.:* Experimental Arteriosclerosis in Animals in Cowdry, E. V.: Arteriosclerosis, New York 1933.
48. *Joliffe, N.:* Fats, Cholesterol and Coronary Heart Disease Circulation, Juli 1959.
49. *Katz, L. N.,* und *Pick, R.:* Hypercholesterolemia and Heart Disease, The American Heart Bulletin, September/Oktober 1959.
50. *Thompson, J. S., Abraham, A., Elias, A.,* und *Scott, C. C.:* Am. J. Med. Sci. 3, 319 (1959).
51. *Leupold, F.:* Arteriosklerosegefährdung und Hyperlipämie, Vortrag bei der 66. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden vom 25.—28. April 1960.
52. *Gofman, J. W., de Lalla, O., Glazier, F., Freeman, N. K., Lingren, F. T., Nichols, A. V., Strisower, B.,* und *Tamplin, A. R.:* Plasma 2, 413 (1954).
53. *Gofman, J. W., Glazier, F., Tamplin, A. R., Strisower, B.,* und *de Lalla, O.:* Physiol. Revs. 34, 589 (1954).
54. *Gofman, J. W.,* und *Andrus, E. C.:* Circulation 14, 691 (1956).
55. *Gofman, J. W.:* Ann. New York Acad. Sci. 64, 590 (1956).
56. *Berg, G.:* Ärztl. Praxis XII/50, 2493 (1960).
57. *Barr, D. P., Russ, E. M.,* und *Eder, H. A.:* Am. J. Med. 11, 480 (1951).
58. *Kunkel, H. G.,* und *Slater, R. J.:* J. Clin. Invest. 31, 677 (1952).
59. *Ackerman, P. G., Toro, G.,* und *Kountz, W. B.:* J. Lab. & Clin. Med. 44, 517 (1954).
60. *Swahn, B.:* Scandinav. J. Clin. & Lab. Invest. 5, Suppl. 9 (1953).
61. *Besterman, E. M. M.:* Brit. Heart. J. 19, 503 (1957).
62. *Dangerfield, W. G.,* und *Smith, E. B.:* J. Clin. Path. 8, 132 (1955).
63. *Cohn, E. J., Strong, L. E., Hughes, W. L., Mulford, D. J., Ashworth, J. N., Melin, M.,* und *Taylor, H. L.:* J. Am. Chem. Soc. 68, 459 (1946).
64. *Cohn, E. J., Gurd, F. R. N., Surgenor, D. M., Barnes, B. A., Brown, R. K., Derouaux, G., Gillespie, J. M., Kahnt, F. W., Lever, W. F., Lin, C. H., Mittelman, D., Mouton, R. F., Schmid, K.,* und *Uroma, E.:* J. Am. Chem. Soc. 72, 465 (1950).
65. *Moreton, J. R.:* J. Lab. Clin. Med. 35, 373 (1950).
66. *Jobst, H.:* Klin. Wschr. 746 (1955).
67. *Hahn, P. F.:* Science 98, 19 (1943).

68. *Anderson, N. G.,* und *Favcett, B.:* Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 74, 768 (1950).
69. *Shore, B., Nichols, A. V.,* und *Freeman, N. K.:* Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 83, 216 (1953).
70. *Brown, R. K., Boyle, E.,* und *Anfinson, C. B.:* J. Biol. Chem. 204, 423 (1953).
71. *Korn, E. D.:* J. Biol. Chem. 215, 1, 15 (1955).
72. *Korn, E. D.:* Lipoprotein Lipase in Page, I. H.: The Chemistry of Lipids as related to Atherosclerosis, Springfield, Ill., Charles C. Thomas (1958).
73. *Schön, H.:* Med. Klin. 2195 (1960).
74. *Schön, H.:* Med. Klin. 1394 (1959).
75. *Schön, H.:* Med. Klin. 260 (1960).
76. *Hartmann, G.,* und *Thoenen, H.:* Schweiz. med. Wschr. 89, 1102 (1959).
77. *Eggstein, M.:* Die essentielle Hyperlipämie in Klinik der Gegenwart, Bd. IX, 642 (1960).
78. *Stanley, M. M.,* und *Thannhauser, S. J.:* J. Lab. Clin. Med. 34, 1634 (1949).
79. *Kaplan, E., Edidin, B. D., Fruin, R. C.,* und *Baker, L. A.:* Gastroenterology 34, 901 (1958).
80. *Ruffin, J. M., Keever, J. C., Chears, C., Shinleton, W. W., Baylin, G. J., Isley, J. K.,* und *Sanders, A. P.:* Gastroenterology 34, 484 (1958).
81. *Duffy, B. J.,* und *Turner, D. A.:* Ann. Int. Med. 48, 1 (1958).
82. *Sanders, A. P., Isley, J. K., Sharpe, K., Baylin, G. J., Shinleton, W. W., Hymans, J. C., Ruffin, J. M.,* und *Reeves, R. J.:* Am. J. Roentgenology, Rad. Ther. and Nuc. Med. 75, 386 (1956).
83. *Likoff, W., Berkowitz, D., Waldow, A.,* und *Jacobs, A. G.:* Circulation 16, 908 (1957).
84. *Likoff, W., Berkowitz, D., Waldow, A., Jacobs, A. G.,* und *Sclaroff, D. M.:* Circulation 18, 1118 (1958).
85. *Berkowitz, D., Sclaroff, D. M., Waldow, A., Jacobs, A. G.,* und *Likoff, W.:* Ann. Int. Med. 50, 231 (1959).
86. *Seller, R. H., Brachfeld, J., Sandberg, H.,* und *Bellet, S.:* Am. J. Med. 27, 231 (1959).
87. *Siurala, M., Lamberg, B. A., Turula, K.,* und *Härkonen, P.:* Ann. Med. Exper. Fenn. 37, 424 (1959).
88. *Henning, N., Schön, H.,* und *Fahsold, W.:* Dtsch. med. Wschr. 18, 777 (1960).
89. *Köbler, H.,* und *Hagemann, F.:* Dissertationen, Erlangen 1960, im Druck.
90. *Mjasnikova, O. Ch.:* Terap. arch. Moskva 31, 10, 30 (1959).
91. *Böhle, E.,* und *Schrade, W.:* Münch. med. Wschr. 565 (1960).

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der Mikrokopie, Fotokopie und der Übersetzung vorbehalten.
Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München-Gräfelfing.
Druck: Hieronymus Mühlberger, Augsburg.
Printed in Germany.

Lebenslauf

Am 18. Mai 1938 wurde ich als Sohn des Dr. Heinrich Jörg und seiner Frau Mathilde in Jena (Thür.) geboren.

Von 1944 bis 1948 ging ich in die Grundschule, anschließend besuchte ich die Oberrealschule Bayreuth, das Wilhelmsgymnasium in Kassel und seit 1953 die Oberrealschule Bamberg, wo ich im Juni 1957 die Reifeprüfung ablegte.

Im Herbst 1957 begann ich das Medizinstudium in Würzburg, dessen vorklinischen Teil ich im April 1960 mit der Ärztlichen Vorprüfung abschloß.

Die klinischen Semester verbrachte ich in Wien und Erlangen, wo ich meine Studien im Juli 1963 mit der Ärztlichen Prüfung an der Friedrich-Alexander-Universität beendete.